

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-95738

(43)公開日 平成10年(1998)4月14日

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 47/16

A 6 1 K 47/16

E

9/00

9/00

V

45/00

45/00

47/34

47/34

E

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 9 頁)

(21)出願番号

特願平8-250612

(22)出願日

平成8年(1996)9月20日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成8年3月5日
日本薬学会第116年会組織委員会発行の「日本薬学会第
116年会講演要旨集4」に発表

(71)出願人 392023511

株式会社ティ・ティ・エス技術研究所
東京都中央区日本橋浜町二丁目35番7号

(72)発明者 森本 雍憲

埼玉県坂戸市西坂戸4丁目7番22号

(72)発明者 杉林 堅次

埼玉県坂戸市西坂戸4丁目9番22号

(72)発明者 夏目 秀視

埼玉県鶴ヶ島市上広谷8-4 鶴ヶ島ニ
ーライフマンション113号

(72)発明者 岩田 聡子

神奈川県横浜市区和泉町4572-12

(74)代理人 弁理士 稲木 次之 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 経粘膜吸収製剤用組成物

(57)【要約】

【課題】 生理活性物質を含む難吸収性の薬物、その塩又はその誘導体のほとんどは、肝臓での初回通過代謝を防げたとしても薬物の血中濃度が治療域に達するための有効な吸収性を得ることが難しく、特に、高分子量の医薬品は分子量依存的に吸収量が低下する。それゆえ、これらの薬物の治療効果を経粘膜的に得るためには、物の粘膜透過性を促進、制御する物質を含む製剤を提供する。

【解決手段】 難吸収性薬物、その塩又はその誘導体に、アルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を添加した経粘膜吸収製剤用組成物。

B14

【特許請求の範囲】

【請求項1】 難吸収性薬物、その塩又はその誘導体に、アルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を添加したことを特徴とする経粘膜吸収製剤用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、難吸収性薬物、その塩又はその誘導体に、添加剤としてアルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を用いた経粘膜吸収製剤用組成物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】現在多くの薬物は、主に注射剤または経口剤で投与されている。前者は速効性を期待したり、他の剤形からでは効果的な体内への吸収が得られにくい薬物に用いられている。後者は、消化管環境や肝臓での代謝を比較的受けにくい薬物や製剤学的な工夫により好まざる効果を受けにくくした薬物に用いられている。しかし、注射のような侵襲的投与は痛みを伴い、技術も要する。また、ホルモンや高分子量のペプチド、タンパク質といった生理活性物質の医薬品の消化管粘膜からの吸収は一部の医薬品を除いて乏しく、かつ酵素安定性が悪いため注射剤が繁用されている。そこで、近年、目、鼻、肺、直腸などの粘膜吸収が注目されるようになった。肝臓の初回通過代謝の回避や低代謝環境が大きな利点であり、一部では全身作用性の医薬品の成功例もみられる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、生理活性物質を含む難吸収性の薬物、その塩又はその誘導体のほとんどは、肝臓での初回通過代謝を防げたとしても薬物の血中濃度が治療域に達するための有効な吸収性を得ることが難しく、特に高分子量の医薬品は分子量依存的に吸収量が低下する。それゆえ、これらの薬物の治療効果を経粘膜的に得るためには、薬物の粘膜透過性を促進、制御する物質を含む製剤の開発を必要とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上述の状況に鑑みて、種々研究を重ねた結果、難吸収性の物質にアルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を添加した経粘膜吸収製剤用組成物が難吸収性物質の高い粘膜透過速度が得られることを見出した。

【0005】本発明は、上記知見に基づいて発明されたもので、生理活性物質を含む難吸収性の薬物、その塩又はその誘導体を粘膜を通じて効果的に吸収せしめることを目的とし、これら薬物とアルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を含有することを特徴とする経粘膜吸収製剤用組成物にかかるものである。

【0006】本発明に用いられる生理活性物質を含む難吸収性の薬物、その塩又はその誘導体としては、抗生物質としては、例えば、バンコマイシン、セファロジン、セファロチンNa、カルベニシリンNa、ピペラシリン

Na、ベンジルペニシリンK；あるいは生理活性物質（ペプチド及び蛋白質）としては、例えば、卵胞刺激ホルモン、その塩又はその誘導体、卵胞ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、エストラジオール、エストリオール、これらの塩又はこれらの誘導体、黄体ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、プロゲステロン、クロルマジノン、ジメチステロン、これらの塩又はこれらの誘導体、プセレリン、その塩又はその誘導体、男性ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、テストステロン、フルオキシメステロン、エビチオスタノール、これらの塩又はこれらの誘導体、蛋白同化ステロイド、例えば、メスタノロン、スタノロゾール、ナンドロロン、オキシメトロン、メテノロン、これらの塩又はこれらの誘導体、視床下部ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、ゴナドレリン、プロチレリン、ソマトレリン、コルチコレリン、これらの塩又はこれらの誘導体、下垂体前葉ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、ヒト成長ホルモン、ソマトロビン、これらの塩又はこれらの誘導体、カルシウム代謝薬、その塩又はその誘導体、副腎皮質ホルモン、その塩又はその誘導体、副腎皮質刺激ホルモン、その塩又はその誘導体、性腺刺激ホルモンまたはその誘導体、例えば、胎盤性性腺刺激ホルモン、下垂体性腺刺激ホルモン、血清性性腺刺激ホルモン、これらの塩又はこれらの誘導体、排卵誘発薬、その塩又はその誘導体、下垂体後葉ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、オキシトシン、バソプレシン、デスマプレシン、これらの塩又はこれらの誘導体、甲状腺ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、乾燥甲状腺、カルシトニン、サケカルシトニン、エルカトニン、これらの塩又はこれらの誘導体、唾液腺ホルモン、脾臓ホルモン、その塩又はその誘導体、例えば、グルカゴン、インスリン、これらの塩又はこれらの誘導体、抗甲状腺薬、ナトリウム利尿ペプチドまたはその関連物質、またはその誘導体、リュープロレリン、その塩又はその誘導体、メラニン細胞刺激ホルモンまたはその関連物質、またはその誘導体；あるいはニューロペプチド、例えば、エンドルフィンまたはその関連物質、またはその誘導体、エンケファリンまたはその関連物質、またはその誘導体、ネオエンドルフィンまたはその関連物質、またはその誘導体、サブスタンスPまたはその関連物質、またはその誘導体、ニューロキニンまたはその関連物質、またはその誘導体、ニューロジンまたはその関連物質、またはその誘導体、ボンベジン、ソマトスタチン、その塩又はその誘導体、コレストキニン-8、ガストリン、VIP、モチリン、セクレチン、アンギオテンシンまたはその関連物質、またはその誘導体、ブラジキニン、キートルフィン、ニューロテンシン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、デルタ睡眠誘発ペプチド、ニューロペプチドY；あるいは高分子量物質、例えば、イヌリン、デキストラン、その塩又はその誘導体、ヘパリン、その塩又はその

誘導体、免疫抑制薬、その塩又はその誘導体、例えば、シクロスポリン、FK506、グスベリムス、これらの塩又はこれらの誘導体、免疫賦活（強化）薬、その塩又はその誘導体、例えば、インターフェロン、その塩又はその誘導体、糖類、繊維質、ヒアルロン酸、アルブミン、グロブリン、ポリアミノ酸；あるいは代謝酵素、分解酵素、これらの塩又はこれらの誘導体；あるいはサイトカイン、例えば、インターロイキン類、腫瘍壊死因子、コロニー刺激因子、例えば、顆粒球・マクロファージ刺激因子、マクロファージ刺激因子、顆粒球刺激因子、エリスロポエチン、増殖因子、例えば、上皮増殖因子、線維芽細胞増殖因子、神経増殖因子、血小板由来増殖因子、インスリン様増殖因子；あるいはエイコサノイド、例えば、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンまたはこれらの関連物質および誘導体；あるいはビタミン薬、例えば、脂溶性ビタミン、その塩又はその誘導体、水溶性ビタミン、その塩又はその誘導体が挙げられる。

【0007】本発明に用いられるアルギニンとしては、好ましくはL-アルギニンであり、配合量としては、0.5 20
~20.0w/v%、好ましくは、1.0~10.0w/v%、特に3.0~7.0w/v%である。

難吸収性薬物、その塩又はその誘導体
L-アルギニンまたは
ポリ-L-アルギニンまたは
ポリ-L-アルギニン塩酸塩または硫酸塩
生理食塩液または緩衝液

本発明による経粘膜吸収製剤用組成物は、例えば、ポリ-L-アルギニン塩酸塩または硫酸塩を生理食塩液または緩衝液に溶解させ、これに難吸収性薬物、その塩又はその誘導体を溶解または分散させ、そして混合することによって製造することができる。

【0013】本発明による経粘膜吸収製剤用組成物の生理食塩液または緩衝液の代わりに、賦形剤、例えば、多糖類、セルロースまたはその誘導体；結合剤、例えば、セルロースまたはその誘導体；崩壊剤、例えば、乳糖、セルロースまたはその誘導体を、単独、もしくは2種以上加えることができる。

【0014】本発明による経粘膜吸収製剤用組成物は、医療用の液剤、スプレー剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、坐剤に加えることができる。このとき、本発明による経粘膜吸収製剤用組成物の生理食塩液または緩衝液は、必ずしも加える必要はない。

【0015】本発明による経粘膜吸収製剤用組成物は、

*【0008】本発明に用いられるポリアルギニン（ポリ体）としては、好ましくはポリ-L-アルギニンであり、分子量は、1,000~1,000,000、好ましくは、5,000~150,000であり、配合量は、0.01~10.0w/v%、好ましくは、0.1~5.0w/v%、特に、0.5~2.0w/v%である。

【0009】本発明に用いられるポリアルギニン（ポリ体）の塩としては、塩酸塩及び硫酸塩であり、好ましくは、ポリ-L-アルギニンの塩酸塩または硫酸塩であり、分子量は、1,000~1,000,000、好ましくは、5,000~150,000であり、配合量は、0.01~10.0w/v%、好ましくは、0.1~5.0w/v%、特に、0.5~2.0w/v%である。

【0010】これらの生理活性物質を含む難吸収性の薬物、その塩又はその誘導体、アルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩は、いずれも単独で、または2種以上合わせて用いることができる。

【0011】これらの成分からなる経粘膜吸収製剤用組成物は、鼻粘膜、眼粘膜、口腔粘膜、肺粘膜、膈粘膜、消化管粘膜、例えば、胃粘膜、小腸粘膜、大腸粘膜、直腸粘膜からの難吸収性薬物の吸収の促進（制御）に用いることができる。

【0012】本発明による経粘膜吸収製剤用組成物の代表的な組成は次の通りである：

0.5~50.0w/v%
3.0~7.0w/v%
0.5~2.0w/v%
0.5~2.0w/v%
43.0~99.0w/v%

医療用の散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、マイクロスフィア、マイクロカプセル、ナノスフィア、ナノカプセルの基剤組成として用いることができる。このとき、本発明による経粘膜吸収製剤用組成物の生理食塩液または緩衝液は、必ずしも加える必要はない。

【0016】

【発明の実施の形態】次いで、以下の実施例を参照して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0017】表1に示される組成で、難吸収性のモデル薬物（物質）として、フルオロセインイソチオシアネートデキストラン（以下FITC-dextranと記載、分子量：4,400）を用い、これを本発明経粘膜吸収促進剤であるアルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を溶解させた生理食塩液に加え、調製した。

【0018】

【表1】

	本発明 組成物 処方1	本発明 組成物 処方2	比 較 組成物 処方1	静脈内投与 組成物 処方1
L-アルギニン	5	10	0	0
FITC-dextran	20	20	20	0.25
生理食塩液	75	70	80	99.75

【0019】ウイスターラットを麻酔し、本発明組成物または比較処方組成物が鼻腔粘膜内に貯留するように外科的処置を施した後、本発明組成物または比較処方組成物、50 μ lをチューブ付きのマイクロシリンジを用いて鼻腔粘膜内に投与した。経時的に鼻腔粘膜から吸収されたFITC-dextranの血中濃度を測定した。また、生物学*

* 的利用率を求めるため、10分の1量のFITC-dextranの生理食塩液を静脈より400 μ l投与した。結果を表2に、この結果をもとに求めた薬動学的パラメータを表3に示す。

【0020】

【表2】

血中濃度(μ g/ml)

時間 (分)	本発明 組成物 処方1	本発明 組成物 処方2	比 較 組成物 処方1	静脈内投与 組成物 処方1
1	0.032	0.028	0.055	42.128
5	0.030	0.063	0.198	15.562
10	—	—	0.367	8.319
15	0.156	0.193	—	—
20	—	—	0.520	4.497
30	0.326	0.361	0.673	3.259
45	—	—	0.699	2.121
60	0.437	0.638	0.747	1.465
90	—	—	0.727	0.796
120	0.914	0.997	0.666	0.453
180	1.402	1.717	0.671	0.166
240	1.694	2.240	0.528	0.097
300	1.994	2.176	0.567	0.045
360	1.829	2.083	0.471	0.039
420	1.558	1.800	—	—
480	1.314	1.613	—	—
540	1.249	1.286	—	—

【0021】

【表3】

	Cmax* (μ g/ml)	Tmax** (分)	AUC*** (μ g/ml・分)	F**** (%)
本発明組成物処方1	1.994	300	711.7	15.6
本発明組成物処方2	2.240	240	834.4	18.3
比較組成物処方1	0.747	60	292.6	6.4
静脈内投与処方1	----	----	455.3	----

* : 最高血中濃度

** : 最高血中濃度到達時間

*** : 血中濃度-時間曲線下面積。血中濃度-時間曲線下面積は時間0から540分まで計算して求めた。ただし、比較組成物処方1及び静脈内投与処方1は、360分から540分まで外挿して求めた。

**** : 生物学的利用率。生物学的利用率は下記の式より計算して求めた。

$$\text{生物学的利用率 (\%)} = \frac{\text{本発明組成物処方または比較組成物処方1のAUC}}{\text{静脈内投与処方1のAUC} \times 10} \times 100$$

【0022】表2及び表3に示される結果から明らかなように、L-アルギニンを含む本発明組成物処方1及び2は、L-アルギニンを含まない比較組成物処方1よりもFITC-dextranの血中濃度は高くなり、それは試験時間540分まで持続し、優れた経粘膜吸収促進作用を有することがわかる。加えて、本発明組成物処方によるFITC-dex*20

* tranの血中濃度-時間曲線下面積(AUC)または生物学的利用率(F)は、比較組成物処方1によるFITC-dex tranのAUCまたはFの3倍前後増加し、様々な薬物の薬理効果を高めることが予測される。

【0023】

【表4】

	本発明 組成物 処方3	本発明 組成物 処方4	本発明 組成物 処方5	比 較 組成物 処方1	静脈内投与 組成物 処方1
ポリ-L-アルギニン (分子量: 8,900)	0.5	1	2	0	0
FITC-dextran	20	20	20	20	0.25
生理食塩液	79.5	79	78	80	99.75

【0024】ウイスターラットを麻酔し、本発明組成物または比較処方組成物が鼻腔粘膜内に貯留するように外科的処置を施した後、本発明組成物または比較処方組成物、50 μ lをチューブ付きのマイクロシリンジを用いて鼻腔粘膜内に投与した。経時的に鼻腔粘膜から吸収されたFITC-dextranの血中濃度を測定した。また、生物学

的利用率を求めるため、10分の1量のFITC-dextranの生理食塩液を静脈より400 μ l投与した。結果を表5に、この結果をもとに求めた薬動学的パラメータを表6に示す。

【0025】

【表5】

血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

時間 (分)	本発明 組成物 処方3	本発明 組成物 処方4	本発明 組成物 処方5	比 較 組成物 処方1	静脈内投与 組成物 処方1
1	0.028	0.015	0.049	0.055	42.128
5	0.080	0.044	0.140	0.198	16.562
10	---	---	---	0.367	8.319
15	0.233	0.323	1.001	---	---
20	---	---	---	0.520	4.497
30	1.585	2.125	4.940	0.673	3.259
45	---	---	---	0.699	2.121
60	3.183	5.160	11.660	0.747	1.465
90	---	---	---	0.727	0.796
120	3.673	10.301	10.921	0.666	0.453
180	3.086	7.824	7.065	0.671	0.166
240	2.097	4.557	4.596	0.528	0.097
300	1.300	2.608	2.709	0.567	0.045
360	0.922	1.480	1.686	0.471	0.039
420	0.699	0.977	1.058	---	---
480	0.575	0.667	0.751	---	---
540	0.479	0.582	0.629	---	---

【0026】

* * 【表6】

	Cmax* ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax** (分)	AUC*** ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{分}$)	F**** (%)
本発明組成物処方3	3.673	120	937.9	20.6
本発明組成物処方4	10.301	120	2006.7	44.1
本発明組成物処方5	11.660	60	2395.5	52.6
比較組成物処方1	0.747	60	292.6	6.4
静脈内投与処方1	---	---	455.3	---

* : 最高血中濃度

** : 最高血中濃度到達時間

*** : 血中濃度-時間曲線下面積。血中濃度-時間曲線下面積は時間0から540分まで計算して求めた。ただし、比較組成物処方1及び静脈内投与処方1は、360分から540分まで外挿して求めた。

**** : 生物学的利用率。生物学的利用率は下記の式より計算して求めた。

$$\text{生物学的利用率 (\%)} = \frac{\text{本発明組成物処方または比較組成物処方1のAUC}}{\text{静脈内投与処方1のAUC} \times 100} \times 100$$

【0027】表5及び表6に示される結果から明らかなように、分子量、8,900のポリ-L-アルギニンを含む本発明組成物処方3～5は、ポリ-L-アルギニンを含まない比較組成物処方1よりもFITC-dextranの血中濃度は非常に高くなり、優れた経粘膜吸収促進作用を有することがわかる。加えて、本発明組成物処方3～5によるFITC-d*

※ extranの血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) または生物学的利用率 (F) は、比較組成物処方1によるFITC-dextranのAUCまたはFの3.5倍～8.5増加し、様々な薬物の薬理効果を高めることが予測される。

【0028】

【表7】

	本発明 組成物 処方6	本発明 組成物 処方7	本発明 組成物 処方8	比 較 組成物 処方1	静脈内投与 組成物 処方1
ポリ-L-アルギニン (分子量: 45,500)	0.6	1	2	0	0
FITC-dextran	20	20	20	20	0.25
生理食塩液	79.5	79	78	80	99.75

【0029】ウイスターラットを麻酔し、本発明組成物 50 または比較処方組成物が鼻腔粘膜内に貯留するように外

科的処置を施した後、本発明組成物または比較処方組成物、50 μ lをチューブ付きのマイクロシリンジを用いて鼻腔粘膜内に投与した。経時的に鼻腔粘膜から吸収されたFITC-dextranの血中濃度を測定した。また、生物学的利用率を求めるため、10分の1量のFITC-dextranの*

*生理食塩液を静脈より400 μ l投与した。結果を表8に、この結果をもとに求めた薬動学的パラメータを表9に示す。

【0030】

【表8】

血中濃度(μ g/ml)

時間(分)	本発明組成物 処方6	本発明組成物 処方7	本発明組成物 処方8	比較組成物 処方1	静脈内投与 処方1
1	0.036	0.050	0.313	0.055	42.128
5	0.209	0.246	0.129	0.198	15.562
10	---	---	---	0.367	8.319
15	2.227	2.442	1.589	---	---
20	---	---	---	0.520	4.497
30	8.690	7.515	5.488	0.673	3.259
45	---	---	---	0.699	2.121
60	15.918	17.354	17.917	0.747	1.465
90	---	---	---	0.727	0.796
120	12.916	14.662	17.263	0.666	0.453
180	8.070	9.668	11.807	0.671	0.166
240	4.113	6.548	8.095	0.528	0.097
300	2.375	3.971	5.190	0.567	0.045
360	1.459	2.370	3.542	0.471	0.039
420	0.897	1.454	2.378	---	---
480	0.673	0.917	1.869	---	---
540	0.462	0.744	1.381	---	---

【0031】

※ ※【表9】

	Cmax* (μ g/ml)	Tmax** (分)	AUC*** (μ g/ml・分)	F**** (%)
本発明組成物処方6	15.918	60	2785.3	61.2
本発明組成物処方7	17.354	60	3380.1	72.3
本発明組成物処方8	17.917	60	3999.8	87.8
比較組成物処方1	0.747	60	292.6	6.4
静脈内投与処方1	---	---	455.3	---

*：最高血中濃度

**：最高血中濃度到達時間

***：血中濃度-時間曲線下面積。血中濃度-時間曲線下面積は時間0から540分まで計算して求めた。ただし、比較組成物処方1及び静脈内投与処方1は、360分から540分まで外挿して求めた。

****：生物学的利用率。生物学的利用率は下記の式より計算して求めた。

生物学的利用率(%) = 本発明組成物処方または比較組成物処方1のAUC
 \div (静脈内投与処方1のAUC \times 10) \times 100

【0032】表8及び表9に示される結果から明らかなように、分子量、45,500のポリ-L-アルギニンを含む本発明組成物処方6～8は、ポリ-L-アルギニンを含まない比較組成物処方1よりもFITC-dextranの血中濃度は著しく高くなり、非常に優れた経粘膜吸収促進作用を有することがわかる。加えて、本発明組成物処方6～8によ

るFITC-dextranの血中濃度-時間曲線下面積(AUC)または生物学的利用率(F)は、比較組成物処方1によるFITC-dextranのAUCまたはFの10倍～14増加し、様々な薬物の薬理効果を高めることが予測される。

【0033】

【表10】

	本発明 組成物 処方6	本発明 組成物 処方7	本発明 組成物 処方8	比 較 組成物 処方1	静脈内投与 組成物 処方1
ポリ-L-アルギニン (分子量: 92,000)	0.5	1	2	0	0
FITC-dextran	20	20	20	20	0.25
生理食塩液	79.5	79	78	80	99.75

【0034】ウイスターラットを麻酔し、本発明組成物または比較処方組成物が鼻腔粘膜内に貯留するように外科的処置を施した後、本発明組成物または比較処方組成物、50 μ lをチューブ付きのマイクロシリンジを用いて鼻腔粘膜内に投与した。経時的に鼻腔粘膜から吸収されたFITC-dextranの血中濃度を測定した。また、生物学*

10 11 12 的利用率を求めるため、10分の1量のFITC-dextranの生理食塩液を静脈より400 μ l投与した。結果を表1に、この結果をもとに求めた薬動学的パラメータを表12に示す。

【0035】

【表11】

血中濃度(μ g/ml)

時間(分)	本発明 組成物 処方9	本発明 組成物 処方10	本発明 組成物 処方11	比 較 組成物 処方1	静脈内投与 組成物 処方1
1	0.040	0.065	0.026	0.055	42.128
5	0.347	0.369	0.189	0.198	15.562
10	—	—	—	0.367	8.319
15	2.560	2.516	1.340	—	—
20	—	—	—	0.520	4.497
30	9.252	10.676	4.433	0.673	3.259
45	—	—	—	0.699	2.121
60	17.338	18.934	14.980	0.747	1.465
90	—	—	—	0.727	0.796
120	14.632	14.170	19.157	0.666	0.453
180	10.676	10.920	13.269	0.671	0.166
240	6.371	8.039	9.356	0.528	0.097
300	4.035	5.626	6.557	0.567	0.045
360	2.621	3.918	4.249	0.471	0.039
420	2.055	2.644	2.916	—	—
480	1.613	1.994	1.961	—	—
540	1.434	1.455	1.428	—	—

【0036】

※ ※ 【表12】

	Cmax* (μ g/ml)	Tmax** (分)	AUC*** (μ g/ml・分)	F**** (%)
本発明組成物処方9	17.338	60	3586.1	78.8
本発明組成物処方10	18.934	60	4002.2	87.9
本発明組成物処方11	19.157	120	4282.7	94.1
比較組成物処方1	0.747	60	292.6	6.4
静脈内投与処方1	—	—	455.3	—

* : 最高血中濃度

** : 最高血中濃度到達時間

*** : 血中濃度-時間曲線下面積。血中濃度-時間曲線下面積は時間0から540分まで計算して求めた。ただし、比較組成物処方1及び静脈内投与処方1は、360分から540分まで外挿して求めた。

**** : 生物学的利用率。生物学的利用率は下記の式より計算して求めた。

生物学的利用率(%) = 本発明組成物処方または比較組成物処方1のAUC
÷ (静脈内投与処方1のAUC × 10) × 100

【0037】表11及び表12に示される結果から明らかなように、分子量、92,000のポリ-L-アルギニンを含む本発明組成物処方9～11は、ポリ-L-アルギニンを含まない比較組成物処方1よりもFITC-dextranの血中濃度は非常に高くなり、非常に優れた経粘膜吸収促進作用を有することがわかる。加えて、本発明組成物処方9～11によるFITC-dextranの血中濃度-時間曲線下面積(AUC)または生物学的利用率(F)は、比較組成物処方1によるFITC-dextranのAUCまたはFの1.3倍～*

*1.6倍増加し、処方11においては、Fは90%以上となっており、様々な薬物の薬理効果を高めることが予測される。

【0038】

【発明の効果】以上述べた説明から明らかなように、本発明の組成物において添加剤としてアルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を添加したものは、様々な難吸収性薬物に対して高い粘膜吸収性を示す。

フロントページの続き

(72)発明者 宮本 操

千葉県浦安市舞浜3丁目2番15号

(72)発明者 小林 晃二

埼玉県川口市元郷5丁目3番20号

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-095738

(43)Date of publication of application : 14.04.1998

(51)Int.Cl. A61K 47/16

A61K 9/00

A61K 45/00

A61K 47/34

(21)Application number : 08-250612 (71)Applicant : T T S GIJUTSU
KENKYUSHO:KK

(22)Date of filing : 20.09.1996 (72)Inventor : MORIMOTO
KAZUTOSHI
SUGIBAYASHI KENJI
NATSUME HIDESHI
IWATA SATOKO
MIYAMOTO MISAO
KOBAYASHI KOJI

(54) COMPOSITION FOR TRANSMUCOSALLY ABSORBABLE PREPARATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composition by incorporating a hardly absorbable medicinal agent with an arginine compound so as to raise the mucosal permeation rate of the medicinal agent and transmucosally afford its therapeutic effect.

SOLUTION: This composition is obtained by incorporating a hardly absorbable medicinal agent containing physiologically active substance(s) (its salt or derivative therefrom) with arginine, a poly-form thereof and/or salt of the poly-form, as additive. In this case, the amounts of the additive(s) to be incorporated are as follows: arginine: 0.5-20w/v%; poly-form: 0.01-10w/v%; poly-form's salt: 0.01-10wt.%. Specifically, this

composition is obtained, for example, by the following process:
poly-L-arginine hydrochloride or sulfate is dissolved in a physiological saline solution or buffer solution, and a hardly absorbable medicinal agent (salt and/or derivative) is then dissolved or dispersed. This composition is usable for promoting the absorption of the hardly absorbable medicinal agent through nasal mucosa, ocular mucosa, oral cavity mucosa, pulmonary mucosa, vaginal mucosa or digestive tract mucosa (stomach, small intestine, large intestine, rectum).

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 30.04.2003

[Date of sending the examiner's
decision of rejection]

[Kind of final disposal of application
other than the examiner's decision of
rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

*** NOTICES ***

JPO and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The constituent for transmucosal absorption pharmaceutical preparation characterized by adding an arginine, its Pori object, or the salt of the Pori object to a difficulty absorptivity drug, its salt, or its derivative.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the constituent for transmucosal absorption pharmaceutical preparation which used an arginine, its Pori object, or the salt of the Pori object for a difficulty absorptivity drug, its salt, or its derivative as an additive.

[0002]

[Description of the Prior Art] The current drug many is mainly prescribed for the patient by injections or the oral agent. The former expects quick action or is used for the drug with which the absorption to the effective inside of the body is hard to be obtained from other dosage forms. The latter is used for the drug which made hard to receive effectiveness liked neither by the drug which cannot receive the metabolic turnover in an alimentary canal environment or liver comparatively easily, nor the galenical pharmacy-device. However, a technique also requires invasion-administration like injection with a pain. Moreover, except for some drugs, deficiently, since enzyme stability is bad, as for the absorption from hormone, the peptide of the amount of giant molecules, and the alimentary canal membrane of the drugs of a physiological active substance called protein, pressure of business of the injections is carried out. Then, membrane absorption of an eye, a nose, lungs, the rectum, etc. came to attract attention in recent years. Evasion of the first pass metabolism of liver and a low metabolic turnover environment are big advantages, and, partly, the example of a success of the drugs of systemic action nature is also seen.

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] However, even if most of the drug of the difficulty absorptivity containing a physiological active substance, its salt, or its derivative are able to prevent the first pass metabolism in liver, it is difficult for them to acquire effective absorptivity for the blood drug

concentration of a drug to arrive at a therapy region, and especially as for the drugs of the amount of macromolecules, an absorbed amount falls to a molecular weight dependence target. So, in order to acquire the curative effect of these drugs on a permucosal target, development of the pharmaceutical preparation containing the matter which promotes the membrane permeability of a drug and is controlled is needed.

[0004]

[Means for Solving the Problem] this invention person found out that the membrane transmission rate of a difficulty absorbent with the expensive constituent for transmucosal absorption pharmaceutical preparation which added an arginine, its Pori object, or the salt of the Pori object to the matter of difficulty absorptivity was obtained, as a result of repeating research variously in view of an above-mentioned situation.

[0005] This invention was invented based on the above-mentioned knowledge, and starts the constituent for transmucosal absorption pharmaceutical preparation characterized by containing these drugs, an arginine, its Pori object, or the salt of the Pori object for the purpose of making the drug of the difficulty absorptivity containing a physiological active substance, its salt, or its derivative absorb effectively through membrane.

[0006] As the drug of the difficulty absorptivity containing the physiological active substance used for this invention, its salt, or its derivative As an antibiotic, for example A vancomycin, SEFA rosin, Cephalothin Na As Carbenicillin Na, Piperacillin Na, benzylpenicillin K., or a physiological active substance (a peptide and protein) For example, follicle-stimulating hormone, its salt or its derivative, estrogen, The salt or its derivative, for example, estradiol, estriol, These salts or these derivatives, corpus luteal hormone, its salt, or its derivative, Progesterone and KURORU serious non, for example, dimethisterone, these salts, or these derivatives, Buserelin, its salt or its derivative, a male sex hormone, its salt, or its derivative, For example, a testosterone, fluoxymesterone, epitiostanol, These salts or these derivatives, and anabolic steroids, for example, mestanolone, SUTANOROZORU, the nandrolone, oxymetholone, methenolone, these salts, or these derivatives, Hypothalamic hormone, its salt, or its derivative, for example, Gonadorelin, Protireline, SOMATORERIN, corticorelin, these salts, or these derivatives, Anterior pituitary hormone, its salt, or its derivative, for example, a human growth hormone, Somatropin, these salts or these derivatives, calcium metabolism medicine, The salt or its derivative, adenocorticotrophic hormone, its salt, or its derivative, Adrenocorticotrophin, its salt or its derivative, a gonadotropic hormone, or its derivative, For example, choriogonadotropin, a hypophysis gonadotropic hormone, serum gonadotrophin, These salts or these derivatives, an ovulatory agent, its salt, or its derivative, Posterior pituitary hormone, its salt, or its derivative, for example, oxytocin,

Vasopressin, desmopressin, these salts or these derivatives, thyroid hormone, The salt or its derivative, for example, dried thyroid, calcitonin, calcitonin salmon, Elcatonin, these salts or these derivatives, salivary gland hormone, pancreatic hormone, The salt or its derivative, for example, glucagon, insulins, these salts, or these derivatives, An antithyroid drug, a natriuresis peptide, its related substance, or its derivative, RYUPURORERIN, its salt or its derivative, melanocyte stimulating hormone, or its related substance, Or derivative;, a neuro-peptide, for example, an endorphin, or its related substance, Or the derivative, enkephalin, its related substance, or its derivative, Neoendorphin, its related substance or its derivative, substance P, or its related substance, Or the derivative, a neuro-kinin, its related substance, or its derivative, New rosin, its related substance or its derivative, bomb gin, Somatostatin, its salt or its derivative, the cholest kinin -8, gastrin, VIP, motilin, secretin, angiotensin, or its related substance, Or the derivative, bradykinin, a queue torr fin, neurotensin, Calcitonin-gene-related-peptide, delta-sleep-inducing-peptide, and neuro-peptide Y; or the amount matter of macromolecules, For example, an inulin, a dextran, its salt or its derivative, heparin, The salt or its derivative, an immunosuppressive agent, its salt, or its derivative For example, cyclosporin, FK506, GUSUPERIMUSU, these salts, or these derivatives, Immunity activation (strengthening) medicine, its salt, or its derivative, for example, interferon, The salt or its derivative, a saccharide, a fiber, hyaluronic acid, albumin, Globulin and polyamino acid; or a metabolic turnover enzyme, dialytic ferments, these salts, these derivative;, or cytokine, For example, interleukin, a tumor necrosis factor, a colony stimulating factor For example, granulocyte and a macrophage stimulator, a macrophage stimulator, A granulocyte stimulator, erythropoietin, and a growth factor, for example, an epidermal growth factor, Fibroblast growth factor, nerve growth factor, platelet derived growth factor, and insulinlike growth factor; or eicosanoid, For example, a prostagladin, thromboxane, leukotrienes or these related substances and derivative; or vitamin medicine, for example, fat soluble vitamin, its salt or its derivative, water soluble vitamin, its salt, or its derivative is mentioned.

[0007] as the arginine used for this invention -- desirable -- L-arginine -- it is -- as loadings -- 0.5 - 20.0 w/v% -- desirable -- 1.0-10.0 -- it is 3.0 - 7.0 w/v% especially w/v%.

[0008] as Pori Arginine (Pori object) used for this invention -- desirable -- a Polly L-arginine -- it is -- molecular weight -- 1,000-1,000,000 -- desirable -- 5,000-150,000 -- it is -- loadings -- 0.01 - 10.0 w/v% -- desirable -- 0.1-5.0 -- it is 0.5 - 2.0 w/v% especially w/v%.

[0009] as the salt of Pori Arginine (Pori object) used for this invention -- a hydrochloride and a sulfate -- it is -- desirable -- the hydrochloride of a Polly L-arginine, or a sulfate -- it is -- molecular weight -- 1,000-1,000,000

-- desirable -- 5,000-150,000 -- it is -- loadings -- 0.01 - 10.0 w/v% -- desirable -- 0.1-5.0 -- it is 0.5 - 2.0 w/v% especially w/v%.

[0010] Each of the drug of the difficulty absorptivity containing these physiological active substances, its salt or its derivative, arginines, its Pori objects, or salts of the Pori object are independent, or can be doubled two or more sorts and can be used.

[0011] The constituent for transmucosal absorption pharmaceutical preparation which consists of these components can be used for promotion (control) of absorption of the difficulty absorptivity drug from the tunica mucosa nasi, eye membrane, the tunica mucosa oris, lung membrane, tunica mucosa vaginae, alimentary canal membrane, for example, gastric mucosa, the tunica mucosa intestini tenuis, large intestine membrane, and rectal mucous membrane.

[0012] The typical presentation of the constituent for transmucosal absorption pharmaceutical preparation by this invention is as follows. : A difficulty absorptivity drug, its salt, or its derivative 0.5 - 50.0 w/v% L-arginine -- or 3.0 - 7.0 w/v% a Polly L-arginine -- or 0.5 - 2.0 w/v% A Polly L-arginine hydrochloride or a sulfate 0.5 - 2.0 w/v% A physiological salt solution or the buffer solution The constituent for transmucosal absorption pharmaceutical preparation by 43.0 - 99.0 w/v% this invention For example, a Polly L-arginine hydrochloride or a sulfate is dissolved in a physiological salt solution or the buffer solution, to this, it can be made to be able to distribute and a difficulty absorptivity drug, its salt, or its derivative can be manufactured the dissolution or by mixing.

[0013] instead of [of the physiological salt solution of the constituent for transmucosal absorption pharmaceutical preparation by this invention, or the buffer solution] -- an excipient, for example, polysaccharide, a cellulose, its derivative; binder, for example, a cellulose, or its derivative; disintegrator, for example, a lactose, a cellulose, or its derivative -- independence -- or two or more sorts can be added.

[0014] The constituent for transmucosal absorption pharmaceutical preparation by this invention can be added to the liquids and solutions of medical application, spray, cream pharmaceuticals, an ointment, gel, and suppositories. It is not necessary to necessarily add the physiological salt solution or the buffer solution of the constituent for transmucosal absorption pharmaceutical preparation by this invention at this time.

[0015] The constituent for transmucosal absorption pharmaceutical preparation by this invention can be used as a basis presentation of the powder of medical application, a granule, a tablet, a capsule, a microsphere, a microcapsule, nano SUFIA, and a nano capsule. It is not necessary to necessarily add the physiological salt solution or the buffer solution of the constituent for transmucosal absorption pharmaceutical preparation by this

invention at this time.

[0016]

[Embodiment of the Invention] Subsequently, although this invention is further explained to a detail with reference to the following examples, this invention is not limited to these examples.

[0017] In addition to the physiological salt solution in which the arginine which is this invention transmucosal absorption accelerator about this, its Pori object, or the salt of the Pori object was dissolved, it prepared by the presentation shown in Table 1, using a fluoro SEIN isothiocyanate dextran (following FITC-dextran, a publication, molecular weight; 4,400) as a model drug (matter) of difficulty absorptivity.

[0018]

[Table 1]

	本発明 組成物 処方 1	本発明 組成物 処方 2	比 較 組成物 処方 1	静脈内投与 組成物 処方 1
Ｌ-アルギニン	5	10	0	0
FITC-dextran	20	20	20	0.25
生理食塩液	75	70	80	99.75

[0019] Wistar rats were anesthetized, and after performing a surgical procedure so that this invention constituent or a comparison formula constituent may store in nasal cavity membrane, this invention constituent or a comparison formula constituent, and 50microl were prescribed for the patient into nasal cavity membrane using the micro syringe with a tube. The blood drug concentration of FITC-dextran absorbed from nasal cavity membrane with time was measured. Moreover, in order to ask for extent of bioavailability, 400microl administration [vein] of the physiological salt solution of FITC-dextran of 1/10 amount was done. The pharmacokinetics-parameter which asked Table 2 for the result based on this result is shown in Table 3.

[0020]

[Table 2]

血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

時間 (分)	本発明 組成物 処方 1	本発明 組成物 処方 2	比 較 組成物 処方 1	静脈内投与 組成物 処方 1
1	0. 032	0. 028	0. 055	42. 128
5	0. 030	0. 063	0. 198	15. 562
1 0	----	----	0. 367	8. 319
1 5	0. 156	0. 193	----	----
2 0	----	----	0. 520	4. 497
3 0	0. 326	0. 361	0. 673	3. 259
4 5	----	----	0. 699	2. 121
6 0	0. 437	0. 638	0. 747	1. 465
9 0	----	----	0. 727	0. 796
1 2 0	0. 914	0. 997	0. 666	0. 453
1 8 0	1. 402	1. 717	0. 671	0. 166
2 4 0	1. 694	2. 240	0. 528	0. 097
3 0 0	1. 994	2. 176	0. 567	0. 045
3 6 0	1. 829	2. 083	0. 471	0. 039
4 2 0	1. 558	1. 800	----	----
4 8 0	1. 314	1. 613	----	----
5 4 0	1. 249	1. 286	----	----

[0021]

[Table 3]

	Cmax* ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax** (分)	AUC*** ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{分}$)	F**** (%)
本発明組成物処方 1	1. 994	300	711. 7	15. 6
本発明組成物処方 2	2. 240	240	834. 4	18. 3
比較組成物処方 1	0. 747	60	292. 6	6. 4
静脈内投与処方 1	----	----	455. 3	----

* : 最高血中濃度

** : 最高血中濃度到達時間

*** : 血中濃度-時間曲線下面積。血中濃度-時間曲線下面積は時間 0 から 540 分まで計算して求めた。ただし、比較組成物処方 1 及び静脈内投与処方 1 は、360 分から 540 分まで外挿して求めた。

**** : 生物学的利用率。生物学的利用率は下記の式より計算して求めた。

生物学的利用率 (%) = 本発明組成物処方または比較組成物処方 1 の AUC
 \div (静脈内投与処方 1 の AUC $\times 10$) $\times 100$

[0022] It turns out that this invention constituent formulas 1 and 2 containing L-arginine have the transmucosal absorption promotion operation

which the blood drug concentration of FITC-dextran became high, maintained it till test time 540 minutes, and was superior to the comparison constituent formula 1 which does not contain L-arginine so that clearly from the result shown in Table 2 and 3. In addition, the area under the blood concentration-time curve (AUC) or extent of bioavailability (F) of FITC-dextran by this invention constituent formula increases before and after 3 times of AUC or F of FITC-dextran by the comparison constituent formula 1, and heightening the pharmacology effectiveness of various drugs is predicted.

[0023]

[Table 4]

	本発明 組成物 処方 3	本発明 組成物 処方 4	本発明 組成物 処方 5	比 較 組成物 処方 1	静脈内投与 組成物 処方 1
ポリ-L-アルギニン (分子量：8,900)	0.5	1	2	0	0
FITC-dextran	20	20	20	20	0.25
生理食塩液	79.5	79	78	80	99.75

[0024] Wistar rats were anesthetized, and after performing a surgical procedure so that this invention constituent or a comparison formula constituent may store in nasal cavity membrane, this invention constituent or a comparison formula constituent, and 50microl were prescribed for the patient into nasal cavity membrane using the micro syringe with a tube. The blood drug concentration of FITC-dextran absorbed from nasal cavity membrane with time was measured. Moreover, in order to ask for extent of bioavailability, 400microl administration [vein] of the physiological salt solution of FITC-dextran of 1/10 amount was done. The pharmacokinetics-parameter which asked Table 5 for the result based on this result is shown in Table 6.

[0025]

[Table 5]

血中濃度(μg/ml)

時間(分)	本発明 組成物 処方3	本発明 組成物 処方4	本発明 組成物 処方5	比較 組成物 処方1	静脈内投与 組成物 処方1
1	0.028	0.015	0.049	0.055	42.128
5	0.080	0.044	0.140	0.198	15.562
10	---	---	---	0.367	8.319
15	0.233	0.323	1.001	---	---
20	---	---	---	0.520	4.497
30	1.585	2.125	4.940	0.673	3.259
45	---	---	---	0.699	2.121
60	3.183	5.160	11.660	0.747	1.465
90	---	---	---	0.727	0.796
120	3.673	10.301	10.921	0.666	0.453
180	3.086	7.824	7.065	0.671	0.166
240	2.097	4.557	4.596	0.528	0.097
300	1.300	2.608	2.709	0.567	0.045
360	0.922	1.480	1.686	0.471	0.039
420	0.699	0.977	1.058	---	---
480	0.575	0.667	0.751	---	---
540	0.479	0.582	0.629	---	---

[0026]

[Table 6]

	C _{max} * (μg/ml)	T _{max} ** (分)	AUC*** (μg/ml・分)	F**** (%)
本発明組成物処方3	3.673	120	937.9	20.6
本発明組成物処方4	10.301	120	2006.7	44.1
本発明組成物処方5	11.660	60	2395.5	52.6
比較組成物処方1	0.747	60	292.6	6.4
静脈内投与処方1	---	---	455.3	---

*：最高血中濃度

**：最高血中濃度到達時間

***：血中濃度－時間曲線下面積。血中濃度－時間曲線下面積は時間0から540分まで計算して求めた。ただし、比較組成物処方1及び静脈内投与処方1は、360分から540分まで外挿して求めた。

****：生物学的利用率。生物学的利用率は下記の式より計算して求めた。

生物学的利用率(%) = 本発明組成物処方または比較組成物処方1のAUC
÷ (静脈内投与処方1のAUC × 10) × 100

[0027] The comparison constituent formula 1 in which this invention constituent formulas 3-5 containing molecular weight and the Polly L-arginine of 8,900 do not contain a Polly L-arginine shows that the blood drug concentration of FITC-dextran has the transmucosal absorption

promotion operation which became very high and was excellent so that clearly from the result shown in Table 5 and 6. In addition, AUC or F of FITC-dextran by the comparison constituent formula 1 increases the area under the blood concentration-time curve (AUC) or extent of bioavailability (F) of FITC-dextran by this invention constituent formulas 3-5 by 3.5 time -8.5, and heightening the pharmacology effectiveness of various drugs is predicted.

[0028]

[Table 7]

	本発明 組成物 処方 6	本発明 組成物 処方 7	本発明 組成物 処方 8	比 較 組成物 処方 1	静脈内投与 組成物 処方 1
ポリ-L-アルギニン (分子量：45,500)	0.5	1	2	0	0
FITC-dextran	20	20	20	20	0.25
生理食塩液	79.5	79	78	80	99.75

[0029] Wistar rats were anesthetized, and after performing a surgical procedure so that this invention constituent or a comparison formula constituent may store in nasal cavity membrane, this invention constituent or a comparison formula constituent, and 50microl were prescribed for the patient into nasal cavity membrane using the micro syringe with a tube. The blood drug concentration of FITC-dextran absorbed from nasal cavity membrane with time was measured. Moreover, in order to ask for extent of bioavailability, 400microl administration [vein] of the physiological salt solution of FITC-dextran of 1/10 amount was done. The pharmacokinetics-parameter which asked Table 8 for the result based on this result is shown in Table 9.

[0030]

[Table 8]

血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

時間 (分)	本発明 組成物 処方 6	本発明 組成物 処方 7	本発明 組成物 処方 8	比 較 組成物 処方 1	静脈内投与 組成物 処方 1
1	0. 036	0. 050	0. 313	0. 055	42. 128
5	0. 209	0. 246	0. 129	0. 198	15. 562
1 0	----	----	----	0. 367	8. 319
1 5	2. 227	2. 442	1. 589	----	----
2 0	----	----	----	0. 520	4. 497
3 0	8. 690	7. 515	5. 488	0. 673	3. 259
4 5	----	----	----	0. 699	2. 121
6 0	15. 918	17. 354	17. 917	0. 747	1. 465
9 0	----	----	----	0. 727	0. 796
1 2 0	12. 916	14. 662	17. 263	0. 666	0. 453
1 8 0	8. 070	9. 668	11. 807	0. 671	0. 166
2 4 0	4. 113	6. 548	8. 095	0. 528	0. 097
3 0 0	2. 375	3. 971	5. 190	0. 567	0. 045
3 6 0	1. 459	2. 370	3. 542	0. 471	0. 039
4 2 0	0. 897	1. 454	2. 378	----	----
4 8 0	0. 673	0. 917	1. 869	----	----
5 4 0	0. 462	0. 744	1. 381	----	----

[0031]

[Table 9]

	C_{max}^* ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max}^{**} (分)	AUC^{***} ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{分}$)	F^{****} (%)
本発明組成物処方 6	15. 918	60	2785. 3	61. 2
本発明組成物処方 7	17. 354	60	3380. 1	72. 3
本発明組成物処方 8	17. 917	60	3999. 8	87. 8
比較組成物処方 1	0. 747	60	292. 6	6. 4
静脈内投与処方 1	----	----	455. 3	----

*：最高血中濃度

**：最高血中濃度到達時間

***：血中濃度－時間曲線下面積。血中濃度－時間曲線下面積は時間 0 から 5 4 0 分まで計算して求めた。ただし、比較組成物処方 1 及び静脈内投与処方 1 は、3 6 0 分から 5 4 0 分まで外挿して求めた。

****：生物学的利用率。生物学的利用率は下記の式より計算して求めた。

生物学的利用率 (%) = 本発明組成物処方または比較組成物処方 1 の AUC
 \div (静脈内投与処方 1 の AUC \times 1 0) \times 1 0 0

[0032] It turns out that the blood drug concentration of FITC-dextran has the transmucosal absorption promotion operation which became remarkably high and was very excellent rather than the comparison constituent formula 1 which does not contain a Polly L-arginine in this invention constituent

formulas 6-8 containing molecular weight and the Polly L-arginine of 45,500 so that clearly from the result shown in Table 8 and 9. In addition, AUC or F of FITC-dextran by the comparison constituent formula 1 increases the area under the blood concentration-time curve (AUC) or extent of bioavailability (F) of FITC-dextran by this invention constituent formulas 6-8 by 10 time -14, and heightening the pharmacology effectiveness of various drugs is predicted.

[0033]

[Table 10]

	本發明 組成物 処方 6	本發明 組成物 処方 7	本發明 組成物 処方 8	比 較 組成物 処方 1	静脈内投与 組成物 処方 1
ポリ-L-アルギニン (分子量：92,000)	0.5	1	2	0	0
FITC-dextran	20	20	20	20	0.25
生理食塩液	79.5	79	78	80	99.75

[0034] Wistar rats were anesthetized, and after performing a surgical procedure so that this invention constituent or a comparison formula constituent may store in nasal cavity membrane, this invention constituent or a comparison formula constituent, and 50microl were prescribed for the patient into nasal cavity membrane using the micro syringe with a tube. The blood drug concentration of FITC-dextran absorbed from nasal cavity membrane with time was measured. Moreover, in order to ask for extent of bioavailability, 400microl administration [vein] of the physiological salt solution of FITC-dextran of 1/10 amount was done. The pharmacokinetics-parameter which asked Table 11 for the result based on this result is shown in Table 12.

[0035]

[Table 11]

血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

時間 (分)	本発明 組成物 処方 9	本発明 組成物 処方 10	本発明 組成物 処方 11	比 較 組成物 処方 1	静脈内投与 組成物 処方 1
1	0.040	0.065	0.026	0.055	42.128
5	0.347	0.369	0.189	0.198	15.562
10	---	---	---	0.367	8.319
15	2.560	2.516	1.340	---	---
20	---	---	---	0.520	4.497
30	9.252	10.676	4.433	0.673	3.259
45	---	---	---	0.699	2.121
60	17.338	18.934	14.980	0.747	1.465
90	---	---	---	0.727	0.796
120	14.632	14.170	19.157	0.666	0.453
180	10.676	10.920	13.269	0.671	0.166
240	6.371	8.039	9.356	0.528	0.097
300	4.035	5.626	6.557	0.567	0.045
360	2.621	3.918	4.249	0.471	0.039
420	2.055	2.644	2.916	---	---
480	1.613	1.994	1.961	---	---
540	1.434	1.455	1.428	---	---

[0036]

[Table 12]

	C_{\max}^* ($\mu\text{g/ml}$)	T_{\max}^{**} (分)	AUC^{***} ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{分}$)	F^{****} (%)
本発明組成物処方 9	17.338	60	3586.1	78.8
本発明組成物処方 10	18.934	60	4002.2	87.9
本発明組成物処方 11	19.157	120	4282.7	94.1
比較組成物処方 1	0.747	60	292.6	6.4
静脈内投与処方 1	---	---	455.3	---

* : 最高血中濃度

** : 最高血中濃度到達時間

*** : 血中濃度-時間曲線下面積。血中濃度-時間曲線下面積は時間 0 から 540 分まで計算して求めた。ただし、比較組成物処方 1 及び静脈内投与処方 1 は、360 分から 540 分まで外挿して求めた。

**** : 生物学的利用率。生物学的利用率は下記の式より計算して求めた。

生物学的利用率 (%) = 本発明組成物処方または比較組成物処方 1 の AUC
 \div (静脈内投与処方 1 の AUC $\times 10$) $\times 100$

[0037] The comparison constituent formula 1 in which this invention constituent formulas 9-11 containing molecular weight and the Polly L-arginine of 92,000 do not contain a Polly L-arginine shows that the blood drug concentration of FITC-dextran has the transmucosal absorption

promotion operation which became very high and was very excellent so that clearly from the result shown in Table 11 and 12. In addition, AUC or F of FITC-dextran by the comparison constituent formula 1 increases the area under the blood concentration-time curve (AUC) or extent of bioavailability (F) of FITC-dextran by this invention constituent formulas 9-11 by 13 times to 16 times, F has become 90% or more in the formula 11, and heightening the pharmacology effectiveness of various drugs is predicted.

[0038]

[Effect of the Invention] What added an arginine, its Pori object, or the salt of the Pori object as an additive in the constituent of this invention shows high membrane absorptivity to various difficulty absorptivity drugs so that clearly from the explanation described above.

[Translation done.]